

# SÍNTESIS DE MATERIALES PARA MEJORAR LA CALIDAD DE VIDA AFECTADA POR LOS EFECTOS DE LA CONTAMINACIÓN ATMOSFÉRICA

\*Norma M. Brecewich<sup>a</sup>, Andrea M. Pereyra<sup>a,b</sup>, M. Soledad Legnoverde<sup>b</sup>, Elena I. Basaldella<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Universidad Tecnológica Nacional-Facultad Regional La Plata, 60 esq. 124, 1900, La Plata, Argentina

<sup>b</sup>CINDECA, CCT- La Plata-CONICET, Universidad Nacional de La Plata, 47 N° 257 (B1900AJK), La Plata, Argentina.

[normabrece@hotmail.com](mailto:normabrece@hotmail.com)

## Abstract

El objetivo del presente trabajo es la síntesis de soportes de sílice mesoporosa (tipo SBA-15) que permitan la adsorción y liberación controlada de cefazolina. Las características morfológicas y texturales de los sólidos sintetizados fueron determinadas por microscopía electrónica de barrido (SEM). Las isothermas de adsorción-desorción de nitrógeno fueron medidas a la temperatura del nitrógeno líquido (-196 °C). El tamaño de poro fue obtenido por el método de Barrett-Joyner-Halenda (BJH). El área fue determinada por la ecuación de Brunauer–Emmett–Teller (BET). Se calcularon los porcentajes de adsorción en el equilibrio de cefazolina en solución acuosa para diferentes tiempos utilizando los sólidos sintetizados. Se determinó el porcentaje de liberación del antibiótico en muestras impregnadas utilizando fluido corporal simulado. Del análisis de los resultados obtenidos se puede concluir que la aplicación de estos materiales permitiría que el paciente reciba la medicación en dosis mínimas asegurando efectos prolongados.

## 1. Introducción

En estudios realizados en los últimos años por la Organización Mundial de la Salud ha habido un gran avance en el conocimiento y comprensión de los efectos que produce la contaminación ambiental en la salud de la población mundial. Se han realizado estudios epidemiológicos y toxicológicos que han determinado un aumento de afecciones respiratorias con alteraciones pulmonares y cardiovasculares [1, 2].

En las últimas décadas se ha puesto énfasis en el estudio de los materiales porosos como reservorios de medicamentos para procesos de liberación controlada con el fin de lograr una mejora en la administración de fármacos [3-5]. Las sílices

mesoporosas ordenadas ofrecen la posibilidad de inmovilizar drogas a través de los mecanismos de adsorción, formación de enlaces covalentes, encapsulación y entrecruzamiento. La superficie de los soportes silíceos está densamente poblada con grupos hidroxilo los cuales proporcionan afinidad química intrínseca para las moléculas polares. Para el caso de adsorbatos no polares, los soportes silíceos permiten relativamente fácil su funcionalización con una variedad de grupos orgánicos. Estas características los hace atractivos para numerosas aplicaciones en el campo de la medicina y la biotecnología [6].

En este trabajo se llevó a cabo la síntesis de materiales mesoporosos que tienen por finalidad ser usados como material de soporte y liberación controlada de antibióticos que son utilizados para tratamientos de infecciones en las vías respiratorias. Para ello, se abordó la síntesis de la sílice mesoporosa SBA-15 para su utilización como reservorio del antibiótico. Las características morfológicas y texturales del sólido se determinaron por microscopía electrónica de barrido (SEM). El área específica y el volumen y el tamaño de poros fueron obtenidos a través de las isothermas de adsorción-desorción de nitrógeno. La cantidad de cefazolina adsorbida y liberada por los sólidos fue determinada por espectroscopía UV-visible.

## **2. Materiales y Métodos**

**Síntesis de la SBA-15.** El procedimiento utilizado fue la síntesis hidrotérmica en medio ácido, de acuerdo a la metodología descrita por Zhao [4]. El material utilizado como estructurante fue un copolímero de tres bloques Plutonic 123, (Poly(ethylene glycol)-block-poly(propylene glycol)-block-poly(ethylene glycol)), el cual fue disuelto en una solución de HCl con agitación a baja temperatura. Posteriormente se adicionó el tetraetilortosilicato  $\text{Si}(\text{OC}_2\text{H}_5)_4$ , como fuente de sílice. El sistema se mantuvo en agitación durante 20 h. Subsecuentemente la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 24 h sin agitación. La mezcla de síntesis, luego de las reacciones de disolución, hidrólisis y policondensación, condujo a la obtención de un sólido y un gel en equilibrio con un medio líquido. La etapa final involucró el secado, densificación del material y sinterizado del mismo.

Las características morfológicas y el tamaño de partícula fueron determinados por microscopía electrónica de barrido (SEM) en un equipo Philips 505 (.Zwaanstraat 1, Edificio TAA, 5651 CA Eindhoven, Países Bajos).

**Determinación de las isothermas de adsorción.** Las isothermas de adsorción-desorción de nitrógeno fueron obtenidas a la temperatura del nitrógeno líquido (-196 °C) usando un equipo Micrometrics ASAP 2020. Antes del ensayo de adsorción las

muestras fueron desgasificadas por calentamiento a 100 °C en vacío a presión de  $3 \times 10^{-2}$  mm Hg por 12 h. El tamaño de poro fue obtenido por el método de Barrett-Joyner-Halenda (BJH). El volumen de poro fue tomado en el punto  $P/P_0 = 0,989$ . El área del sólido fue determinada por la ecuación de Brunauer–Emmett–Teller (BET).

**Ensayos de adsorción de cefazolina en el equilibrio.** Para efectuar las mediciones de adsorbancia se empleó un espectrofotómetro UV-vis marca Perkin Elmer (Waltham, Massachusetts, U.S.). En primera instancia se realizó la curva de ajuste para la cefazolina. El pico máximo de adsorción del antibiótico se observó a los 274 nm.

Los ensayos en batch para la determinación de la concentración de equilibrio se llevaron a cabo colocando la SBA-15 previamente sintetizada (1,0 g) en contacto con la solución de cefazolina sódica (1g/1000 mL, 99,9% base anhidra) bajo agitación a 120 rpm. La temperatura de la solución permaneció en 25°C. Se tomaron muestras en  $t=0$  y cada 1 h. Después de la decantación y filtración, se determinó la concentración de cefazolina remanente en la solución utilizando espectrofotometría UV-vis.

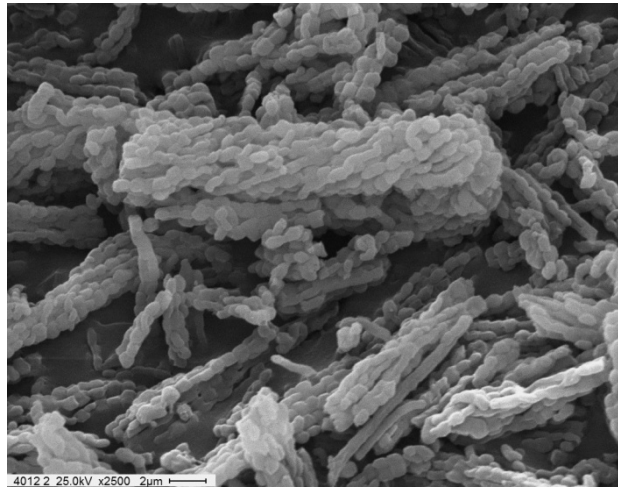
La reducción del área de la SBA-15 debido a la adsorción de la cefazolina se determinó a través de la ecuación de Brunauer–Emmett–Teller (BET).

**Impregnación de los sólidos sintetizados.** Se realizó la impregnación de la SBA-15 con la cefazolina, utilizando una solución en el punto de saturación de la droga en agua de  $350 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ . Los sólidos impregnados son los que posteriormente fueron utilizados para los ensayos de liberación.

**Liberación de la cefazolina.** El ensayo de liberación de la cefazolina se realizó utilizando como medio el fluido corporal simulado, el cual fue preparado siguiendo el método de T. Kokubo y colaboradores [7]. Se utilizaron 0,2 g de la SBA-15 impregnada en un 1 litro de fluido corporal a una temperatura de 37°C. Se tomaron muestras a 0,1, 2, 3, 4, 5, 15, 20, 25 y 30 h.

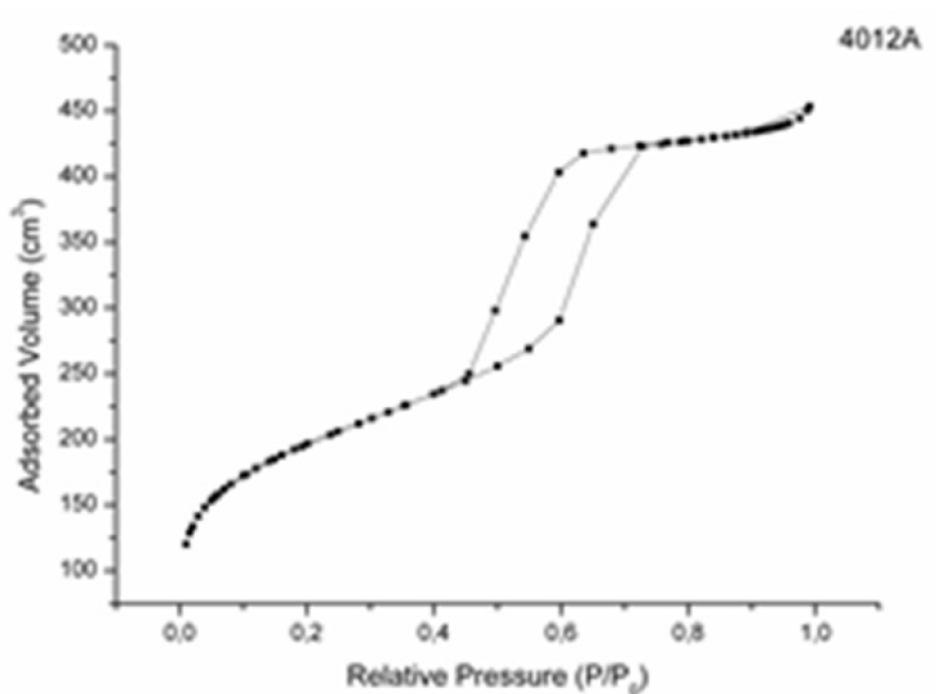
## Resultados y Discusión

La caracterización morfológica realizada por SEM sobre los sólidos mesoporosos sintetizados reveló la típica forma de las partículas de SBA-15 y de sus aglomerados. Pueden observarse cilindros de tamaño uniforme de alrededor de 14  $\mu\text{m}$  de largo, Figura 1. Estas características se conservaron posteriormente a la adsorción de la cefazolina.



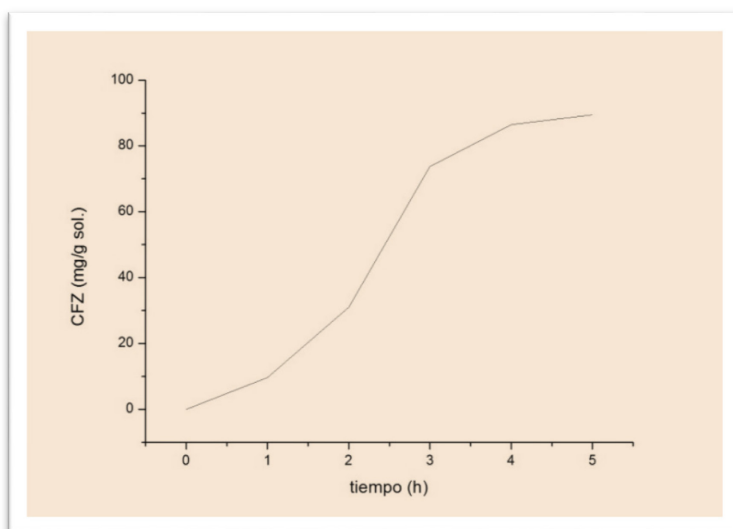
**Figura 1.** Micrografía SEM de la SBA-15 sintetizada

Las isothermas de adsorción-desorción de nitrógeno obtenidas son las típicas que se asocian a los materiales mesoporosos con canales porosos cilíndricos bien definidos (H1), Figura 2. Adicionalmente el sólido mesoporoso sintetizado presentó las siguientes características texturales: Superficie BET:  $701 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ , volumen de poro:  $0,59 \text{ cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$  y tamaño de poro:  $46 \text{ \AA}$ .



**Figura 2.** Isotherma de adsorción-desorción de N<sub>2</sub> de SBA15

En lo referente a la capacidad de adsorción de cefazolina en el equilibrio, la SBA-15 sintetizada evidenció una adecuada avidéz por el fármaco en estudio. Siendo la concentración inicial de la cefazolina de  $10 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$  y la concentración final de  $3.7 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$  en la solución. Los datos obtenidos a través de las mediciones de adsorbancia por UV-vis determinaron para las concentraciones en estudio, una adsorción de 37% a las 5 horas de ensayo y subsiguientes, por lo que se establece que el valor de concentración a  $t=5 \text{ h}$  corresponde entonces a la de equilibrio, Figura 3.

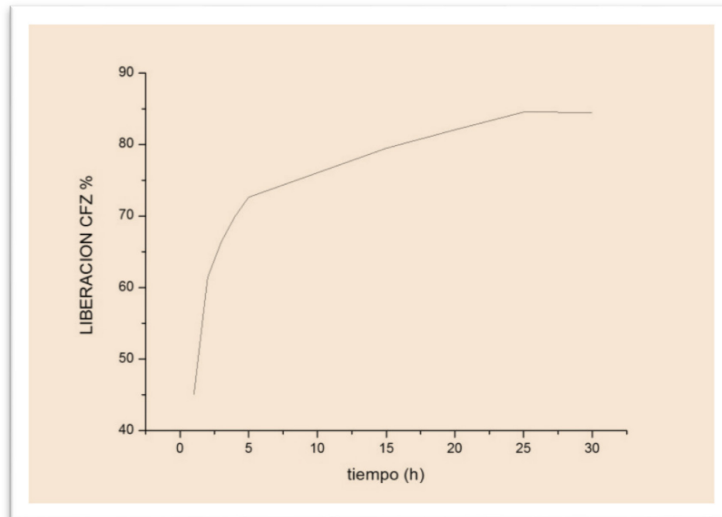


**Figura 3.** Curva de adsorción en el equilibrio de cefazolina en la SBA-15

Luego del ensayo de impregnación, el sólido mesoporoso con la cefazolina incorporada evidenció una reducción de su área específica y de los valores de porosidad, presentando un valor de área BET de  $449 \text{ m}^2\cdot\text{g}^{-1}$ , un volumen y tamaño de poro de  $0,54 \text{ cm}^3\cdot\text{g}^{-1}$  y  $34 \text{ \AA}$ , respectivamente.

Para las muestras impregnadas, la velocidad de liberación presentó dos etapas bien diferenciadas. Como se muestra en la Figura 4, la primera etapa exhibe una administración rápida seguida de una segunda etapa en la que hay una velocidad de liberación más lenta.

En la primera etapa se liberó el 75% de la cefazolina al medio de fluido corporal simulado, alcanzándose el citado valor a las 5 h de ensayo. Luego, a las 25 h se determinó una liberación adicional del 10%, es decir que el material logró liberar al medio el 85% del antibiótico.



**Figura 4.** Curva de liberación de cefazolina en SBA-15

### Conclusiones

La sílice mesoporosa tipo SBA-15 puede ser utilizada con éxito como reservorio de cefazolina. La desorción del antibiótico contenido en la sílice llevada a cabo en fluido corporal simulado, presentó las características particulares de los procesos de liberación controlada. La implementación de este tipo de sistema supondría una mejora en la administración de fármacos, reduciendo el número de dosis necesarias, evitando efectos tóxicos sistémicos y aumentando su concentración en el lugar deseado. Del análisis de los resultados obtenidos se puede concluir que la aplicación de éstos materiales permitiría que el paciente reciba la medicación en dosis mínimas asegurando efectos prolongados.

### Referencias:

- [1] N.J. Brennan. Respiratory Diseases: Overview, International Encyclopedia of Public Health (Second Edition), (2017) 328-331.
- [2] M. Catalán Vázquez. Rev. Inst. Nal. Enf. Resp., 19, 1, 2006.
- [3] María S. Legnoverde. Sandra Simonetti, Elena I. Basaldella, 300,1 (2014) 37-42.
- [4] D. Zhao, Q. Huo, J. Feng, B.F. Chmelka, G.D. Stucky. Science 279 (1998) 548–552.
- [5] D. Carmona, F. Balas, J. Santamaria. Materials Research Bulletin, 59, 2014, 311-322.
- [6] L.F. Giraldo, B.L. López, L. Pérez, S. Urrego, L. Sierra, M. Mesa. Macromol. Symp. 258, (2007) 129-141.
- [7] Kokubo T 1 , Kushitani H , Sakka S , Kitsugi T , Yamamuro T. J Biomed Mater Res. 24, 6, (1990) 721 - 734.